Aus dem Strahleninstitut (Prof. Dr. Voltz) der
Universitäts-Frauenklinik München.
(Direktor Prof. E. H. Eymer)

Beiträge zur Frage der Strahlenempfindlichkeit d. Karzinome.

★

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfertigt und einer
Hohen medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ernst Kurz
Arzt
aus Mindelheim/Bayern

1938

BUCH- UND WERBEDRUCKEREI / BUCHBINDEREI UND VERLAG
GUSTAV LINDNER / MÜNCHEN 58

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Referent:
Professor Dr. H. E. Eymer.

Tag der mündlichen Prüfung:
24. Juni 1938

Meinen lieben Eltern aus Dankbarkeit gewidmet.

Inhalts-Angabe.

A) Ueberblick über die heutigen üblichen Behandlungsmethoden der Karzinome, ihre Erfolge und die Aussichten der Strahlentherapie. Begriff der Strahlenempfindlichkeit.

B) Die Abhängigkeit der Strahlenempfindlichkeit der Karzinome und ihre Verbesserungsaussichten:

I. Von der qualitativen und quantitativen Verabreichung der Röntgen- und Radiumstrahlen;

II. Vom Zustand und der Beschaffenheit der Karzinome:

a) die maßgeblichen Faktoren gemäß den Gesetzen von Bergonié und Tribondeau;

b) von der Ausbreitung eines Karzinoms;

c) Versuche, auf diesen Grundlagen die Strahlenempfindlichkeit zu erhöhen.

III. Abhängigkeit der Strahlenempfindlichkeit vom Zustand und der Beschaffenheit des umgebenden Gewebes und des karzinomtragenden Individuums:

a) vom umgebenden Gewebe:

1. der Blutversorgung;

2. dem Milieu, in dem sich das Karzinom befindet (normales, infiziertes, vernarbtes und durch Bestrahlung geschädigtes Gewebe);

3. die dadurch ermöglichten Verbesserungsaussichten.

b) vom Karzinom tragenden Individuum:

1. vom Menschentyp;

2. von der Reaktion und dem glykoregulatorischen Mechanismus der Körpersäfte;

3. von einer medikamentösen Beeinflussung u. deren Aussichten.

C. Zusammenfassung und Ausblick.

Viele Wege sind beschritten worden, um die Menschheit von einer der schlimmsten Geiselnnn zu befreien, dem Krebs. Es ist gelungen, seinen pathologisch-anatomischen Aufbau zu erkennen, seinen pathologischen Stoffwechsel festzustellen, die Eigenart seines Wachstums zu beobachten. Alle diese Beobachtungen haben uns Wege gewiesen, ihn zu bekämpfen.

Unsere therapeutischen Maßnahmen bestehen einerseits in der Radikaloperation, andererseits in der Behandlung mit Röntgen- und Radiumstrahlen. Weiterhin hat sich verschiedentlich die kombinierte Behandlung dieser beiden Methoden als günstig erwiesen. Ebenso wird versucht, diese beiden Behandlungsmethoden durch physikalische und medikamentöse Therapie in ihrer Wirkung zu steigern. Die günstigen Wirkungen sind dabei unverkennlich.

Die therapeutischen Erfolge der Chirurgie in Form der Radikalentfernung sind im operablen Stadium des Karzinoms zugegeben manchmal verblüffend, jedoch meist nicht von der wünschenswerten Dauer. Die heute in der Literatur beschriebenen Erfolgsstatistiken dürften wahrscheinlich keine allzugroße Verbesserung mehr erfahren, denn mehr wie ein beginnendes Karzinom in radikalster Form zu entfernen, ist bei dieser Methode nicht möglich.

Nachdem jedoch die Strahlentherapie in ihren Erfolgen verschiedentlich denen der Chirurgie die Waage hält bzw. sie in gewisser Hinsicht übertrifft — ich denke hier an die inoperablen Karzinome — kann es nur eine physikalische und medikamentöse Form sein, die eine Verbesserung der Erfolgsziffer zu erzielen vermag. Nur die letzte Behandlungsmethode läßt sich variieren und damit evtl. verbessern. Sie weist uns daher die Richtung, die wir einzuschlagen haben, um unsere therapeutischen Erfolge im Kampf gegen das Karzinom zu erhöhen.

Was ist nun das ausschlaggebende Moment in der Strahlentherapie? Es ist vor allem in der Beantwortung der Frage: „wovon hängt die Strahlenempfindlichkeit der Karzinome ab", zu suchen.

Zur Beantwortung dieser Frage erachte ich es zunächst für notwendig, den Begriff der Strahlenempfindlichkeit zu definieren. Dies ist wohl am treffendsten Borak gelungen: Die Strahlenempfindlichkeit eines Gewebes wird durch die Größe der Dosis bestimmt, die zur Erzielung eines bestimmten Strahleneffektes erforderlich ist. Die Strahlenempfindlichkeit verschiedener Gewebe läßt sich daher nur unter dem Gesichtspunkt eines gleichartigen Bestrahlungseffektes miteinander vergleichen. Der einzig brauchbare Gesichtspunkt, unter dem die Strahlenempfindlichkeit verschiedener Tumoren verglichen werden kann, der auch allen theoretischen Erörterungen allein zugrunde gelegt werden kann, ist der Schwund des Gewebes. Er erinnert dabei an die bekannte Tatsache, daß wir einen Tumor als Gemisch von verschieden radiosensiblen Zellen aufzufassen haben. Neben sehr empfindlichen finden sich vielfach auch sehr wenig empfindliche Elemente, was durch die große Resistenz der strahlentherapeutischen Rezidive erwiesen erscheint. Es müssen daher die resistentesten und nicht die sensibelsten Tumorelemente als repräsentativ gelten, um von der Strahlenempfindlichkeit eines Tumors zu sprechen. Nachdem ich nunmehr den Begriff der Strahlenempfindlichkeit für hinreichend umrissen halte, möchte ich zur Behandlung unserer Frage übergehen.

Die Strahlenempfindlichkeit der Karzinome hängt ab:

1. von der qualitativen und quantitativen Verabreichung der Röntgen- und Radiumstrahlen;
2. von dem Zustand und der Beschaffenheit des Karzinoms;
3. von dem Zustand und der Beschaffenheit seines umgebenden bzw. seines Muttergewebes im engeren Sinne und des karzinomtragenden Individuums im weiteren Sinne.

Um die in Punkt 1 erwähnte Abhängiegkeit der Strahlenempfindlichkeit der Karzinome von der Bestrahlung deutlich werden zu lassen, möchte ich eine Veröffentlichung von Jacobs vorausschicken:

Es handelt sich um die strahlenempfindlichen Ovarialkarzinome. Die Patientinnen waren im Durchschnitt 50 Jahre alt. Eine nähere Untersuchung war nicht möglich, die Unterscheidung geschah allein nach gut- und bösartig. Es handelt sich um 59 Ovarialkarzinome, von denen 36 cystische Tumoren waren. Die restlichen 15 konnten nicht näher bezeichnet werden. Von weiteren 5 Ovarialtumoren waren 2 gutartig, 2 Sarkome (beide gestorben) und ein Granulosazelltumor (seit 4 Jahren bei bestem Allgemeinbefinden). — Nach der Bestrahlungsdosis wurden die Patienten in 3 Gruppen eingeteilt: bei schwacher Dosis wurden 50 % HED verabfolgt, bei mittlerer 50 bis 100 %. Das Maximum bei starker Dosis waren 140 % der HED. Es wurden sehr große Felder gewählt, die von der Symphyse bis zum Processus xyphoidus bzw. vom Steißbein bis zum unteren Rippenbogen reichten. Die physikalischen Bedingungen waren 200 kvp am mechanischen Gleichrichter. 30 mA 70 cm Fokus-Hautdistanz (bei den Seitenfeldern 60 cm) mit 1 mm Cu und 4 mm Al-Filter, entsprechend einer Dosis von etwa 15 r pro Minute. Unter diesen Bedingungen war 1 HED für ein Großfeld annähernd 400 r. Bei keiner Patientin wurden fraktionierte protrahierte Dosen gegeben. Von den 9 Pat., die kleinere oder mittlere Dosen erhielten, lebte keine mehr. Hingegen waren die Erfolge mit intensiver Strahlenbehandlung sehr viel günstiger, insbesondere bei denen, die mehrere Sitzungen durchgemacht hatten. 31 — 35 % konnten über 5 Jahre hindurch beobachtet werden. 2 hatten damals schon peritoneale Metastasen. Von den verstorbenen Pat. hatten mehrere ein monatebis jahrelanges normales Leben, oder es wurde eine Besserung erreicht, die fast einer Heilung gleichkam.

Diese Beobachtung beweist deutlich die Abhängigkeit der Strahlenempfindlichkeit von Karzinomen von der Dosis und Form der Bestrahlung. Es ließen sich dazu noch viele andere Beispiele aus der Weltliteratur anführen. Den überzeugendsten Beweis hiefür können wir aus der Betrachtung der gesamten Entwicklung der Strahlentherapie entnehmen. Vergleichen wir die Erfolge, die während dem Beginn der strahlentherapeutischen Behandlungsmethoden von Karzinomen erzielt wurden, mit denen, die wir durch unsere heute empirisch gefundenen Methoden erzielen, so läßt sich in einleuch-

tendster Form die Verbesserung unserer Erfolge feststellen. Dies ist wohl der unantastbarste Beweis für die Abhängigkeit der Strahlenempfindlichkeit von der qualitativen und quantitativen Verabreichung der Röntgen- und Radiumstrahlen.

Diese Feststellung läßt uns die weitere Frage stellen: Besteht die Möglichkeit, unsere heutigen Bestrahlungsmethoden weiterhin zu verändern, um damit eine Steigerung der Strahlenempfindlichkeit zu erreichen?

Die Antwort auf diese Frage sehe ich in folgenden drei Richtungen:

1. Es besteht die Möglichkeit, die Verabreichung der Strahlendosis zeitlich zu verändern. Ich würde z. B. vorschlagen: Eine übliche Einzeltagesdosis auf 5 Einzeldosen von entsprechend kurzer Zeit über den ganzen Tag verteilt, zu verabfolgen. Es sind in dieser Hinsicht wohl schon die mannigfaltigsten Versuche unternommen worden, so daß keine allzu große Verbesserung der Erfolge erzielt werden wird.
2. Es besteht die Möglichkeit, die Bestrahlungsintensität zu variieren. Man könnte z. B. während der Verabreichung einer Dosis periodisch die Röntgenstrahlen härter und weicher werden lassen.
3. Als eine letzte Richtung wäre an eine qualitative Veränderung vor allem der Röntgenstrahlen zu denken. In dieser Hinsicht werden die Verbesserungsaussichten jedoch sehr gering bleiben.

Veranlassung zu diesen Vorschlägen geben die längst gemachten Feststellungen, daß es intratumorale Strahlendifferenzen gibt. Die Erklärung dafür findet Borst in der Feststellung, daß in ein und demselben Karzinom Zellen in den verschiedensten Reifestadien zu finden sind.

Weiterhin hängt die Strahlenempfindlichkeit von dem Zustand und der Beschaffenheit des Karzinoms ab.

Ich möchte hier vor allem an die von Bergonié und Tribondeau gemachten Feststellungen erinnern.

Die Röntgenstrahlen wirken um so intensiver auf die Zellen,

1. je größer die reproduzierende Fähigkeit der Zelle,

2. je länger ihr karyokinetischer Werdegang ist,
3. je weniger ihre Morphologie und ihre Funktionen (außer der reproduzierenden Fähigkeit) definitiv fixiert sind.

Von weiterer ausschlaggebender Bedeutung in diesem Sinne ist die Ausbreitung eines Karzinoms. Ich möchte dazu die Ausführungen von Borak folgen lassen: Ueberschreitet ein Tumor die unmittelbare Nachbarschaft seines Ausgangsgewebes, greift er auf die Umgebung über, so haben die infiltrierenden Tumorteile bereits eine geringere Strahlenempfindlichkeit, als die auf sein Muttergewebe beschränkte Tumorpartie. Das sehen wir z. B., wenn ein Epitheliom der Ohrmuschel auf den Knorpel, ein Unterlidkarzinom auf den Knochen übergegriffen hat. Der sich auf das Ausgangsgewebe erstreckende Tumoranteil, die exulzerierte Haut- und Schleimhautpartie schließt sich, so resultiert ein äußerlich durchaus befriedigender Effekt. Der in den Knorpel, Knochen oder in die Sefäße eingedrungene Tumorteil wächst aber weiter und macht den Bestrahlungseffekt völlig illusorisch. Daher hat nicht der Ursprung, sondern die Ausbreitung des Tumors einen mitbestimmenden Einfluß auf den Effekt der Strahlenbehandlung.

Wenn wir nun sehen, daß die Strahlenempfindlichkeit eines Tumors schon in dem Maße abnimmt, als der Tumor an Ausdehnung zunimmt, wie sie außerordentlich sinkt, wenn ein Tumor auf die Nachbargewebe übergreift, dann ist es verständlich, daß vom Mutterboden vollständig losgelöste Geschwulstelemente noch weniger strahlenempfindlich sind, als die im Zusammenhang mit dem Muttergewebe wachsende Tumoranteile, um schließlich den höchsten Grad der Radioresistenz zu erlangen, wenn sie als Explantate außerhalb des Körpers bestrahlt werden.

Wir können also daraus den vielfach durch Erfahrung bestätigten Schluß ziehen: Je kleiner das Karzinom, desto größer die Strahlenempfindlichkeit.

Eine weitere Folge daraus wäre dann: Bei der therapeutischen Strahlenbehandlung mit einer relativ hohen Dosis zu beginnen und diese mit dem Ansprechen und Kleinerwerden des Tumors zu ver-

ringern, um damit auch die Schädigung des Muttergewebes herabzusetzen. Eine Berechtigung dieser Folgerung ist jedoch bis heute durch keine Veröffentlichung bestätigt worden.

Nachdem ich nun die maßgebenden Eigenschaften der Karzinome angeführt habe, die für die Strahlenempfindlichkeit ausschlaggebend sind, wäre die Frage zu beantworten: Besteht die Möglichkeit, ihre Strahlensensibilität zu erhöhen?

In dieser Beziehung sind mannigfache Versuche unternommen worden. Das zu verfolgende Ziel hierbei ist die Erhöhung der Sensibilisierungsdifferenz zwischen Tumorzellen und den benachbarten gesunden Zellen. Die Grundlage dazu bildet die Annahme, daß die Wirkung der Strahlen von der im bestrahlten Gebiet absorbierten Strahlenmenge abhängig ist. Andererseits ist gemäß den Ausführungen von Zwerg die wirkung weiterhin an die Umwandlung der Wellenstrahlung in eine Korpuskularstrahlung im Gewebe geknüpft. Es müßte also theoretisch durch Einführung von Schwermetallen in die Gewebe der Absorbtionskoeffizient zu steigern sein. Gelingt dies für den Tumorbezirk allein, so würde damit tatsächlich eine Sensibilitätserhöhung zu erreichen sein. Der Vorschlag der Sensibilisierung des Körpergewebes durch physikalische Mittel geht von Barkla aus. Seitz und Wintz haben 1920 ihre Verkupferungsmethode aufgebaut, da es ja bekanntlich gelingt, durch den galvanischen Strom dem Körper Metalle einzuverleiben; die Menge des Kupfers aber, das so in den Körper gebracht werden kann, ist nur sehr gering, und beträgt nur wenige Milligramm. Voltz ist deshalb auf Grund seiner zahlreichen biologischen Versuche zu der Ueberzeugung gekommen, daß die bei dieser Methode zweifellos zu beobachtende günstige Wirkung auf den galvanischen Strom direkt zurückzuführen ist.

Alle Versuche, in dieser Richtung auf das Karzinom einzuwirken, erscheinen sehr begrenzt und gefährlich zu sein. Es besteht zu sehr die Möglichkeit, einen Tumor in einer für uns therapeutisch ungünstigen Weise zu beeinflussen. Die Strahlenempfindlichkeit eines Karzinoms in dieser Art zu erhöhen versuchen, wird daher sehr gering sein und bleiben.

Mehr Aussichten zur Verbesserung der Strahlenempfindlichkeit wird uns der 3. Punkt zeigen:

Die Strahlenempfindlichkeit eines Karzinoms hängt von dem Zustand und der Beschaffenheit seines umgebenden bzw. seines Muttergewebes im engeren Sinne und des karzinomtragenden Individuums im weiteren Sinne ab.

Ich möchte zunächst die ausschlaggebende Bedeutung des Muttergewebes durch einige Beobachtungen beleuchten.

Jolly, Ferroux und Lacassague, Reicher und Lenz haben gezeigt, daß die Unterbindung der zuführenden Gefäße oder die Injektion von Adrenalin, wodurch die Tätigkeit der Organe verlangsamt wird, ganz beträchtlich die Strahlenempfindlichkeit herabsetzt.

Es ist ebenfalls nicht zu leugnen, daß das Milieu, in welchem sich die Krebselemente entwickeln, eine beträchtliche Rolle spielt, wovon man sich nach Laborde leicht überzeugen kann, indem man die Art betrachtet, wie die Krebselemente auf die Strahlenwirkung im Innern verschiedenartiger Gewebe ansprechen. Läßt man die Größe des Tumors zunächst außer Betracht, so kann man z. B. die Strahlenresistenz der Drüsenmetastasen der Karzinome der Mundhöhle feststellen, während der Primärtumor oft mit Leichtigkeit verschwindet. Ebenso zeigen die Hautmetastasen des Brustkrebses eine Strahlenempfindlichkeit, die man nicht annähernd so bei dem in der Brustdrüse selbst zur Entwicklung gekommenen Karzinom antrifft.

Es wäre die Annahme verständlich, daß die vom Primärtumor ausgewanderten Krebszellen, die sich in einem anderen Gewebe weiterentwickeln, ihre Strahlenempfindlichkeit oder ihre Strahlenresistenz wie eine besondere Eigentümlichkeit beibehalten. Aber dem ist nicht so, und es scheint, daß die Aenderungen ihrer gewöhnlichen Lebensbedingungen und besonders ihre Entwicklung in einem ungewohnten Gewebe in gleicher Weise eine Aenderung der Strahlenempfindlichkeit der Krebszellen hervorrufen.

Ist nun das Muttergewebe nicht nur verändert, sondern noch infiziert, so tritt dadurch in deutlichster Form die hierdurch bedingte Strahlenempfindlichkeitsveränderung in Erscheinung. Es genügt, darauf hinzuweisen, daß bei einem Hautkarzinom in 90—95 % durch

Bestrahlung Heilung zu erzielen ist. Dagegen sind die Heilresultate bei einem Hautkarzinom auf dem Boden eines Hautlupus entwickelt, gen von Zwerg die Wirkung weiterhin an die Umwandlung der nur 50 %. Daß schließlich die Zungenkarzinome vielfach schlechter als sonstige Plattenepithelkarzinome reagieren, dürfte zum Teil mit dem Umstand zusammenhängen, daß sie sich verhältnismäßig häufig auf dem Boden syphilitischer Leukoplakien entwickeln.

Aehnliche Strahlenempfindlichkeitsveränderungen treten auf, wenn auf narbiger Grundlage Karzinome entstehen. Man kann sich davon nach Borak bei der Bestrahlung lentikulärer Hautknötchen, die nach der Operation eines Mammakarzinoms entstanden sind, überzeugen. Die in der Narbe entstandenen Knötchen sind viel strahlenresistenter, als die der intakten Umgebung.

Am augenscheinlichsten und bedenklichsten machen sich diese Verhältnisse bei postoperativen Uteruskarzinomrezidiven geltend. Während bekanntlich von völlig inoperablen, von der Portio uteri ausgehenden Karzinomen 10 — 15 % durch die Bestrahlungen geheilt und der allergrößte Teil in palliativem Sinne außerordentlich günstig beeinflußt werden kann, sehen wir, daß postoperative Uteruskarzinome, auch von kleiner Ausdehnung, nicht nur kaum jemals geheilt, sondern meist nicht einmal nennenswert oder jedenfalls erst nach enorm hohen Dosen in palliativem Sinne beeinflußt werden können.

Von genau so ungünstigem Einfluß wie chirurgische, also mechanische Eingriffe, sind die durch unvollständige Bestrahlungen gesetzte Veränderungen. Es besteht für die sich aus den zurückgebliebenen Resten entwickelnden Rezidiven meist eine sehr große Strahlenresistenz. Gemäß einer von Holthusen veröffentlichten Statistik: von 39 nicht vorbehandelten Hautkarzinomen wurden 34, also 87 %, symptomfrei, von 36 vorbestrahlten nur 13, d. s. 36 %, also weit weniger als die Hälfte, konnten zum primären Schwinden gebracht werden.

Alle diese Faktoren dürften eine Schädigung der Gefäße herbeiführen, in deren Folge es nach zahlreichen Experimenten, die diesbezüglich vorliegen, zu einer Herabsetzung der Strahlenempfindlichkeit der Tumoren kommt.

Laborde spricht bei dieser Beobachtung von einer Vakzinierung. Er hat beobachtet, daß bei den Epithelgeschwülsten, die durch lange Zeit wiederholte Dosen X-Strahlen behandelt wurden, vorteilhaft ist, die Gammastrahlung des Radiums anzuwenden. Umgekehrt kann bei Epitheliomen, die gegen Radiumstrahlung vakziniert wurden, die Anwendung von X-Strahlen ohne Filter manchmal noch eine Heilung herbeiführen. Letztere Methode kommt wohlverstanden nur bei oberflächlichen und wenig ausgedehnten Epitheliomen in Betracht, da eine grobe Zerstörung hervorgerufen wird.

Die ursächlichen Zusammenhänge, warum ein Epitheliom, das gegen X-Strahlen refraktär geworden ist, auf die Radiumstrahlung enspricht, sind uns nicht bekannt. Manche Autoren nehmen an, daß das für ein und dasselbe Strahlengemisch refraktär gewordene neoplastische Gewebe für solche anderer Wellenlängen empfindlich bleiben kann, an die es nicht gewöhnt ist.

Laborde wie G. Roung (Kongreß zu Straßburg 1933) führen die Erscheinung der Radiovakzinierung teilweise auf den schlechten Zustand des durch frühere Bestrahlungen geschädigten Gefäß-Bindegewebes zurück. Das Bindegewebe scheint die Fähigkeit verloren zu haben, die neoplastischen Zellen zu unterdrücken, die nicht durch die Bestrahlung vernichtet sind und die nach mehr oder weniger langer Zeit die Teilungsfähigkeit wieder erlangen können. Histologisch sichere Beweise dafür sind nicht vorhanden. Jedoch findet man oft, daß das Gefäß-Bindegewebe Zeichen der Erschöpfung, wie fibrinoide Nekrose der Gefäße aufweist.

Aus allem diesem können wir die ausschlaggebende Bedeutung des umgebenden bzw. Muttergewebes eines Karzinoms ersehen, die für seine Strahlenempfindlichkeit maßgebend ist. Alle schädigenden Einwirkungen auf das Muttergewebe, seien sie durch Strahlen, operative Eingriffe, Infektion oder durch infiltrierende Karzinomelemente hervorgerufen, bedingen eine Verminderung der Strahlenempfindlichkeit der Karzinome selbst.

Um eine Verbesserung der Strahlenempfindlichkeit der Karzinome zu erzielen, müssen wir daher fordern:

1. Die Frühbehandlung. Die Strahlenbehandlung soll bereits beginnen, bevor das Muttergewebe durch Karzinomelemente in seiner Widerstandskraft geschwächt worden ist.

2. Die Bestrahlungsdosis muß innerhalb einer gewissen Grenze bleiben, damit das Muttergewebe möglichst geschont bleibt.
3. Die Bestrahlungsmethode muß so durchgeführt werden, daß das Muttergewebe möglichst wenig betroffen wird (Bestrahlung von verschiedenen Richtungen).
4. Aktive Maßnahmen, die eine Steigerung der normalen physiologischen Vorgänge des Muttergewebes bewirken (Galvanisierung, Diathermie etc..) und damit seine Widerstandsfähigkeit fördern.

Wenn wir nun von der maßgebenden Bedeutung des Zustandes und der Beschaffenheit des umgebenden bzw. des Muttergewebes eines Karzinoms für seine Strahlenempfindlichkeit überzeugt sind, so müssen wir wohl letzten Endes annehmen, daß es auch die Reaktionslage des Gesamtorganismus ist, der wir eine überragende Rolle für die Abhängigkeit der Strahlenempfindlichkeit zusprechen müssen.

Ich möchte dazu zunächst Beobachtungen von Voltz an Karzinommaterial der Münchner Frauenklinik anführen:

Er hat festgestellt, daß unter der Voraussetzung gleicher Strahlendosen Karzinome bei dem rotblonden Menschentypus, also auch dem Typus, der auch im Sonnenlicht nur schlechte Pigmente bildet, schlechter auf die Bestrahlung ansprechen, als Karzinome bei andern Menschentypen. Er glaubt damit annehmen zu können, daß die Fähigkeit, Pigmente unter der Einwirkung der Bestrahlung zu bilden oder vorhandene zu vermehren, für die Auswirkung der Bestrahlung, also den Bestrahlungserfolg, mitbestimmend ist.

Dabei sei zu bedenken, daß die Pigmentbildung durch Röntgenstrahlen, oder auch durch Radiumstrahlen, nicht allein an der Oberfläche des Körpers, sondern auch in den tiefgelegenen, von den Strahlen getroffenen Schichten des Körpers zustande kommt, wie die Untersuchungen von Krause und Ziegler zeigen.

Voltz glaubt, daß sich durch diese Einflüsse, die die Pigmentbildung unter der Einwirkung der Bestrahlung ausübt, auch die geographischen Unterschiede der Strahlenempfindlichkeit der Karzinome deuten lassen, auf die ja bereits Krönig hingewiesen hat.

Auch die neuerdings im Vordergrund des Interesses stehende Frage, ob einzeitige oder mehrzeitige Bestrahlung, ob einzeitig verzettelt oder oder mehrzeitig verzettelt, gewinnt an Bedeutung, gemäß

seiner Ansicht, wenn wir den Einfluß der Pigmentierungsfähigkeit eines Individuums bei Röntgen- oder Radiumstrahlen auf die Rückbildung des Karzinoms anerkennen.

Reding macht die Wirkung von Bestrahlungen der Karzinome abhängig von Verschiebungen in der Reaktion und im glykoregulatorischen Mechanismus der Körpersäfte. Er geht von der Tatsache aus, daß die H-Konzentration des Milieus der Körpersäfte die Zellteilung wesentlich beeinflußt.

Er hat festgestellt, daß im allgemeinen beim Menschen die bestehende Azidosis in den ersten Tagen, in eine Alkalose von längerer Dauer umschlägt.

Ich möchte im Folgenden die von ihm festgestellten Reaktionsschwankungen bei verschiedenen Gruppen von Kranken untersuchen, nach dem erzielten therapeutischen Effekt eingeteilt, anführen:

Spätresultate	pⁿH (Durchschnittswert)
Normale Fälle (71)	7,38
Nichtbehandelte Krebskranke (300)	7,46
Durch Bestrahlung geheilte Krebskranke (33)	7,40
Ohne Erfolg behandelte Krebskranke (26)	7,48
Rezidive bei Krebskranken nach anfänglicher Besserung (33)	7,44

Glykoregulatorischer Mechanismus:

	Nüchternwert	30'	60'	180'	Maximale Abweichung
1. Normale Fälle (30)	0,096	0,117	0,106	0,089	0,028
2. Nicht behandelte Krebskranke	0,114	0,175	1,198	0,113	0,084
3. Durch Bestr. geheilte Krebskranke	0,100	0,130	0,126	0,089	0,030
4. Sehr gebesserte Krebskranke	0,102	0,139	0,130	0,087	0,041
5. Ergebnislos behandelte Krebskranke	0,103	1,193	0,206	0,117	0,123
6. Krebskranke mit Rezidiv nach anfänglich. Besserung	0,105	0,169	0,161	0,097	0,077

. Diese Tabelle zeigt, daß eine durch die Bestrahlung erzielte Heilung oder ausgesprochene Besserung von einem deutlichen und anhaltenden Rückgang des Säurebasengleichgewichtes bzw. des glykoregulatorischen Mechanismusses zur Norm begleitet wird, während sich bei erfolgloser Bestrahlung die pathologischen Veränderungen verschärfen.

Diese Schlußfolgerung ist nach Reding um so bemerkenswerter, als die operativ geheilten Krebskranken, gemäß 30 Kontrolluntersuchungen, keinerlei wesentliche Störungen humoraler Natur aufweisen.

Wenn wir diese Untersuchungen Redings zur Erhöhung der Strahlenempfindlichkeit der Karzinome heranziehen wollen, so müßten wir versuchen, die humoralen Säfte in entsprechender Form medikamentös während der Bestrahlung zu beeinflussen. Die Richtigkeit dieser Folgerungen können jedoch nur therapeutische Behandlungsmethoden in diesem Sinne bestätigen.

Dafür, daß eine medikamentöse Therapie durch Wirkung auf den Gesamtorganismus, die Strahlenempfindlichkeit der Karzinome zu erhöhen vermag, können wir heute bereits durch verschiedene Beobachtungen annehmen.

Voltz führt seit 1923 die Vorbestrahlung der endokrinen Drüsen, vor allem der Hypophyse durch und hebt hervor, daß sich das Allgemeinbefinden der Kranken danach erstaunlich bessert. Die Wirkung dieser Methode dürfte nach Zwerg in einer Unterstützung der allgemeinen Abwehrkräfte wie in einer Sensibilisierung des Karzinoms zu sehen sein.

Eine ähnliche günstige Wirkung auf medikamentöser Basis glaubt Hug zu erreichen:

Er beobachtete eine bessere Verträglichkeit der Röntgenbestrahlung durch (orale) Kalkmedikation. Gemäß den Untersuchungen von Leicher beträgt der Blutkalkspiegel zwischen

1.—40. Jahr	10,9—12,0 mg %,
vom 50. Jahr	10,6—11,2 mg %.

Im Gegensatz dazu findet Hug bei an Karzinom Erkrankten den Blutkalkspiegel meist unter diesen Werten.

Von dem dem Körper zugeführten Kalzium werden 89 % passiv in den Knochen abgelagert, um im Bedarfsfalle wieder mobilisiert zu werden, 2 % kreisen aktiv. Der normale Tagesverbrauch an Kalk durch den Stoffwechsel beträgt rund 1 Gramm. Dieses Gramm ist zu ersetzen, wird auch normalerweise durch die Nahrungsaufnahme dem Körper wieder zugeführt. Bei Karzinomkranken mit dem einerseits erhöhten Kalziumbedarf und andererseits mit der meist geringen Kalziumzufuhr bei der fast durchweg geringen Nahrungsaufnahme muß also Kalk als Medikament, und zwar mehr als 1 Gramm, gegeben werden. Bei dieser Kalkverabreichung konnte Hug verschiedentlich ein Ansteigen des Hämoglobingehaltes feststellen; Hebung des Allgemeinbefindens und Besserung Appetites, Erbrechen hörte auf. Nie konnte er störende Begleiterscheinungen feststellen.

Die Ursache dieser fördernden Wirkung bezieht er auf eine durch die Bestrahlung hervorgerufene Azidose im Stoffwechsel, deren Kompensation eine vermehrte Kalziumausscheidung bedingt; weiterhin darauf, daß ein günstiger Grad von Blutalkaleszenz die Entfernung der sauren Stoffwechselprodukte, sowie die physiologische Oxydationn und damit den Gesamtstoffwechsel fördert.

Wie uns die Beobachtungen von Voltz, hinsichtlich der Pigmentierungsfähigkeit eines Individuums, die Untersuchungen Redings hinsichtlich der p-H-Schwankungen und des glykoregulatorischen Mechanismusses, sowie die therapeutischen Erfahrungen von Voltz durch Vorbestrahlung der endokrinen Drüsen, vor allem der Hypophyse und von Hug durch medikamentöse Kalktherapie ersehen lassen, hängt die Strahlenempfindlichkeit eines Karzinoms vor allem auch von der Reaktionslage des Gesamtorganismusses ab.

Auf Grund der vielen Möglichkeiten den Gesamtorganismus zu beeinflussen, dürfen wir daher annehmen, daß sich in dieser Richtung bestimmt noch eine weitere Steigerung der Strahlenempfindlichkeit der Karzinome erreichen läßt.

Zusammenfassend haben wir gesehen, daß die Strahlenempfindlichkeit eines Karzinoms abhängt:

1. von der Bestrahlung,
2. von dem Karzinom,
3. von dem umgebenden Gewebe und dem Gesamtorganismus.

Wir konnten mit Befriedigung weitere Möglichkeiten zur Verbesserung der Strahlenempfindlichkeit der Karzinome feststellen, die um so erfreulicher erscheinen, nachdem die Erfolge der Strahlentherapie, denen der Chirurg verschiedentlich die Waage halten bzw. diese in mancher Hinsicht übertreffen.

Nachdem heute noch keine Klarheit darüber besteht, wie weit unsere Erfolge durch die Strahlentherapie durch direkte bzw. durch indirekte Wirkung auf die Karzinomelemente bedingt sind, besteht die Möglichkeit, aus denen dadurch hervorgerufene Veränderungen, Rückschlüsse auf das Wesen der Karzinome zu schließen.

Dies müssen wir den weiteren Beobachtungen und Forschungen überlassen.

Diese Arbeit wurde im Röntgeninstitut der Universitäts-Frauenklinik München angefertigt.

Ich danke Herrn Professor Dr. Voltz herzlichst für die freundliche Ueberlassung des Themas und seinen Anregungen.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. Eymer für die Uebernahme des Referats.

Schrifttum.

Barkla: Brit. med. J. 1910, S. 1531.

Bergonié u. Tribondeau: Lehrbuch der Strahlentherapie. Bd. I, S. 741.

Borak: Strahlentherapie, 1932/44, S. 635.

Holthusen: Fortschritte der Röntgenstr. Bd. 27; 1920, S. 213.

Hug: Strahlentherapie. 1933/48. S. 118.

Jakobs: Radiology. 1937/28. S. 725.

Laborde: Strahlentherapie. 1936/56. S. 466.

Leicher: Strahlentherapie. 1924. Bd. 19.

Mottram, I. C.: Brit. I. Radiol. 1936/9. S. 606.

Reding: Strahlentherapie. 1936/56. S. 149.

Voltz: Strahlentherapie. 1933/47. S. 141.

Wintz u. Seitz: Unsere Methode der Röntgentiefenbestrahlung und ihre Erfolge. Verlag Urban u. Schwarzenburg. Berlin 1920.

Jolly, Ferroux, Lacassagne, Reicher u. Lenz: Lehrbuch der Strahlentherapie. Von Hans Meyer.

Zwerg: Strahlentherapie. 1932/43. S. 205.

LEBENSLAUF.

Ich, Ernst Josef Kurz, Sohn der Kunstmühlenbesitzerseheleute Johann Kurz und Therese, geb. Lahner, wurde am 7. Dezember 1911 zu Mindelheim geboren.

Nach 5jährigem Besuch der Volkshauptschule in Mindelheim trat ich in die Realschule Kaufbeuren und nach 6jährigem Besuch dieser Lehranstalt in die Oberrealschule Kempten über. Hier legte ich nach 9jährigem Mittelschulbesuch die Reifeprüfung mit Erfolg ab.

Anschließend bezog ich dann im Mai 1931 die Universität München zum Studium der Medizin.

Dieses Studium führte mich weiterhin an die Universitäten Würzburg und Berlin.

Am 28. Febr. 1937 legte ich an der Universität München das medizinische Staatsexamen ab.

Seit Mai 1934 bin ich Angehöriger des NSKK. und seit Mai 1937 Mitglied der NSDAP.